

Die Beeinflussung der Magensekretion des Menschen durch Neostigmin

von

Ursula Filitz

aus

Hindenburg/Oberschlesien

1969

19-07-19

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Die Beeinflussung der Magensekretion des Menschen durch Neostigmin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ursula Filitz

aus

Hindenburg/Oberschlesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr. H.Valentin

Referent: Prof.Dr.L.Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1969

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr.med. Ludwig Demling
für die Übernahme des Referates ergebenst gedankt.

Ferner möchte ich Herrn Dr.med. Heinrich Demand für die
Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit und
die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit
danken.

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1 - 2
Methodik	3
Ergebnisse	4 - 7
Besprechung	8 - 10
Zusammenfassung	11
Tabellen	12-15
Graphische Darstellungen	
Literatur	28

Die Beeinflussung der Magensekretion des Menschen durch Neostigmin.

Einleitung:

Die Effekte cholinergisch wirksamer Substanzen auf die Magensekretion werden unterschiedlich wiedergegeben. Zum Teil mag dies an der Dosisabhängigkeit liegen: geringere Mengen führen, nach lokaler Verabfolgung in Magenarterien, zur Absonderung eines sauren, höhere Dosen dagegen zur Bildung eines alkalischen Saftes. Andererseits kompliziert sich der Sachverhalt erheblich schon durch die sogenannten Nikotineffekte, d.h. die Stimulierung von sympathischen und parasympathischen Ganglienzellen und dem Nebennierenmark über präganglionäre autonome Fasern. Metacholin und Carbachol (Doryl) hat man denn auch wiederholt zur Stimulierung der Adrenalinfreisetzung, bzw. in der Diagnostik des Phäochromocytoms experimentell und klinisch eingesetzt. Hinzu kommt die brüsk einsetzende, besonders bei Untersuchungen am Menschen mit vielen subjektiven und objektiven Störfaktoren einhergehende Wirkung dieser Stoffe. (Kardiovaskuläre Symptome, Übelkeit, Harndrang, Schweissausbruch, Gallenreflux). Hemmstoffe der Acetylcholinesterase kamen bislang in der Magenphysiologie nur selten zur Verwendung. Über Neostigmin (Prostigmin-Roche) liegt eine Kurzmitteilung von Kubin und Klotz vor, wonach die Substanz zyklische Schwankungen der Sekretionsrate hervorrufen würde, die von den Autoren als Hinweis auf einen Rückkoppelungsmechanismus aufgefasst wurde. Da Neostigmin

den Vorteil eines langsameren Wirkungseintrittes böte, entschlossen wir uns zu orientierenden Versuchen. Ziel war

1. Die maximal verträgliche Infusionsdosis zu bestimmen.
2. Nachzuprüfen, ob hierbei die erwähnten zyklischen Sekretionsschwankungen auftreten.
3. Das Wirkungsspektrum subkutaner Einzeldosen auf die histaminstimulierte Magensekretion zu erfassen und
4. Diesbezüglich Vergleiche mit Histamin anzustellen.

Methodik:

Die Beobachtungen stützen sich auf Versuchsreihen mit Leichtkranken und Rekonvaleszenten der Medizinischen Klinik. Insgesamt 27 Versuche wurden unternommen, von denen 16 der endgültigen Auswertung zugeführt wurden. Verworfen wurden Fälle, wo die nachstehend beschriebene Sondenposition nicht erreichbar war, Probanden mit Gallenreflux, technischen Störungen, ungenügendem oder inkonstantem Sekretionsvolumen, sowie Versuche, wo grössere Unterschiede der Kationen- und Anionen-Summe analytische Fehler annehmen liessen.

Die nach nahrungsfreier Nacht transnasal eingeführte, mit Längenmarkierung und Metallolive versehene Magensonde wurde so lange verschoben, bis 20 ml Spülflüssigkeit (laues Leitungswasser) unverdünnt quantitativ wiedergewonnen werden konnte. Kontinuierliche Absaugung des Sekretes mit 20-ml Rekordspritze im Wechsel mit häufiger Luftinsufflation. Sammelperioden zu 10 Minuten, Versuchsdauer 120-160 Minuten. Flammenphotometrische Erfassung der Na-, K- und Ca-Konzentrationen, Phosphatbestimmung nach Taussky und Shorr, automatische Titration der Azidität (bis pH 7.0) mit 0.1 n NaOH und des Chlorids (mit 0.02 n AgNO_3) mit dem Radiometer-Gerät. Statistische Auswertung nach den Richtlinien von Snedecor.

Ergebnisse:

1. Ermittlung des Maximaleffektes von Neostigmin im tolerierbaren Dosisbereich einer Dauerinfusion.

Drei Probanden wurden mit der Infusionspumpe Neostigminmengen von 1.3 - 34.6 Gamma/kg/h intravenös verabfolgt. Bei 17.1 - 34.0 Gamma/kg/h musste wegen zunehmender subjektiver Beeinträchtigung (kolikartige Krämpfe im Abdomen, Schweissausbruch, Übelkeit, Schwindelgefühl) der Versuch abgebrochen werden. Tabelle 1 und die Abb. 1-3 veranschaulichen das Sekretionsverhalten bei einem der Probanden. Auffallend zunächst der Umstand, dass selbst 13-fache Dosiserhöhung (in einem anderen Versuch die 20-fache) weder Volumen, noch Säurekonzentration oder -Menge über einen mittleren Höchstwert zu steigern vermochten. Erst im Bereich toxischer Erscheinungen begann sich, in zwei Versuchen, eine deutlichere Volumenzunahme abzuzeichnen: die Saftmengen stiegen bei einer der Versuchspersonen, vom Mittel 6-8 ml auf zuletzt 17-24 ml. Der Effekt einer Dosiserhöhung klang vergleichsweise rasch ab. Bei einem der Versuche zeigt der Output der erfassten Ionen einen annähernd zyklischen Verlauf. Die abgesonderte Natriummenge stieg erst mit der höchsten Dosis stärker an. Das Gesamt-Phosphat, ein Masstab der Speichelbeimengung, vermehrte sich in den beiden letzten Sammelabschnitten (Tab.1) bis auf 0.153 - 0.179 mval, was einer Speichelmenge von etwa 13 - 18 ml, rund einem Viertel des Mageninhaltes, entsprechen würde.

2. Effekte von Neostigmin auf die histamingesetzte Sekretion. Bei 10 Probanden wurde eine submaximale Sekretionsrate mit 1.5 - 2.5 Gamma/kg/h Histamindihydrochlorid als Dauerinfusion aufrecht erhalten. Nach Erreichung einer gleichmässigen Saftmenge, meist 40-50 Minuten nach Infusionsbeginn, wurden 10.0 - 22.7, im Mittel 15.75 Gamma/kg Neostigmin subkutan verabfolgt. Danach signifikanter Anstieg von Volumen ($p < 0.005$), Cl-Menge ($p < 0.02$) und Kalium-Output ($p < 0.001$). Das Anwachsen der sezernierten Menge an H-Ionen und die Erhöhung der K-Konzentration blieben unterhalb der Signifikanzgrenzen. Maximum der Wirkung 20-60, im Mittel 40 Minuten nach Verabfolgung der Testsubstanz.

Tabelle 4 und Abb. 4-6 fassen die Gegebenheiten bei einem typischen Fall zusammen. Neben den schon erwähnten Veränderungen fällt die Verdoppelung des Phosphates nach Neostigmin auf, ein Zeichen für die auch hier angewachsene Speichelbeimengung. Die in etwa unveränderten H- und Cl-Konzentrationen werden dadurch verständlich. Abgesehen von der durch die Methodik bedingte Fehlerbreite der Saftgewinnung, wurden zyklische Sekretionsschwankungen nicht verzeichnet.

3. Um das Wirkungsprofil von Neostigmin gegenüber Histamin klarer zu umreissen, wurden die Wirkstoffe beim gleichen Probanden in der umgekehrten Reihenfolge eingesetzt, d.h. auf eine durchgehende Prostigmininfusion nunmehr eine submaximale subkutane Histamindosis aufgepropft. Erwartungsgemäss stiegen, wie Tabelle 3 und Abb. 7-9 veranschaulichen,

die Konzentrationen von H, Cl und K deutlich an, während die von Na, HPO_4 und Calcium abfielen. Der Phosphat-Output hatte zwar zugenommen, die Phosphat-Konzentration sich jedoch verringert, was auf eine im Vergleich zur Magensekretion geringere Stimulierung des Speichelflusses schliessen lässt. Ein Vergleich der Abb. 5 und 8 führt die Unterschiede am besten vor Augen: der Histamineffekt ist, bezogen auf H- und Cl-Output wesentlich ausgeprägter, obwohl auch kurzlebiger. Bei der leichten Zunahme von K-Konzentration und Output, lässt sich nicht verlässlich aufschlüsseln, wieviel davon auf die erhöhte Beimengung kaliumreichen Speichels, wieviel aber auf vermehrte Kaliumausschüttung des Magens entfallen. Hinsichtlich des Na-Outputs jedoch eindeutiger Unterschied: während dieser nach Histamin, ob nun als Dauerinfusion oder subkutane Injektion, nur relativ geringe Ausschläge zeigt, lässt er nach Neostigmin eine klare Vermehrung erkennen.

4. In der letzten Versuchsanordnung schliesslich wurde, bei dem gleichen Probanden, dessen Sekretionsverhalten schon unter der geschilderten Umkehr in der Reihenfolge der Stimulatoren getestet worden war, zunächst eine 20-minütige submaximale Histamininfusion angesetzt. Dann folgten 30 Min. unstimulierter Sekretion und schliesslich 12.5 Gamma/kg Neostigmin subkutan. Tabelle 2 sowie Abb. 10-12 fassen die Veränderungen zusammen: zwar steigt die Sekretionsrate nach Neostigmin wieder schrittweise an, doch bleibt sie, obwohl die Dosis an der Grenze des der konkreten Versuchsperson

subjektiv Zumutbaren lag, noch unter der Schwelle des selbst durch submaximale Histaminstimulation Erreichbaren.

Bei dem geringen Anstieg der K-Konzentrationen lässt sich wieder nicht verlässlich entscheiden, ob eine primäre Zunahme des vom Magen sezernierten Kaliums, oder lediglich das Ergebnis steigender Speichelbeimengung vorliegt.

Besprechung der Ergebnisse:

Neostigmin wäre als cholinergisches Sekretagogum wahrscheinlich subjektiv angenehmer, als etwa Doryl, da die Vollwirkung nur langsam einsetzt. - Über die Häufigkeit der von Kubin und Klotz beobachteten zyklischen Sekretionsabläufe lässt sich keine verbindliche Aussage machen, zur Regel gehören sie jedoch nicht. Die Annahme eines Rückkoppelungsmechanismus in der Steuerung der Magensekretion lässt sich damit nicht bestätigen. - Die Versuche erhärten erneut den geringen Aussagewert von Magensekretionsanalysen am Menschen: die Verzerrung der Verhältnisse durch den Speichel erschwert selbst elementarste Aussagen. Die Chlorid-Konzentrationen bewegen sich mit Ausnahme der Spiegel nach der maximalen Neostigmininfusion (Tabelle 1) und der Abschnitte nach subkutanem Histamin (Periode 7-8, Tabelle 3) unter 120 mval/l. Das Phosphat unterschreitet nur selten 2.0 mval/l. Beide Kriterien sprechen also für erhebliche Speichelbeimengung, die, wie wir schon zuvor vermerkt, oft ein Viertel des Mageninhaltes ausmacht. - Eine verlässliche Abgrenzung des Wirkungsprofils von Neostigmin im Vergleich zu Histamin ist nach dem Erwähnten kaum möglich. Sicher dürfte aber sein, dass das Ausmass an erreichbarer Säurestimulation erheblich hinter dem von Histamin gewohnten bleibt, während, wie für andere Vagomimetika schon berichtet, der Natrium-Output nach Neostigmin deutlich zunimmt. Ob der Stimulation ein Kaliumgipfel, wie im Falle des Histamins oder Gastrins vorangeht, bleibt ungewiss. Er dürfte

bestenfalls jedoch nur gering sein, wie dies Werther und Hollander im Tierversuch beobachteten. Augenscheinlich ist auch die stärkere Speichelbeimengung durch Neostigmin. Borgström und Mitarbeiter sind der Ansicht, dass während der Verdauungsphase grösstenteils keine freie Säure im Mageninhalt vorkommt, und das pH erst nach Beginn der Magenentleerung unter 2.0 fällt.

Damit im Zusammenhang erhebt sich die Frage nach der Pufferwirkung des Speichels im physiologischen Rahmen. Zwar dürfte die Säurebindung durch die durchschnittlichen 10-20 mval/l HCO_3 des Mischspeichels quantitativ nicht allzu hoch zu veranschlagen sein, selbst wenn das Speichelvolumen ein Viertel bis die Hälfte des abgesonderten Magensaftes erreicht. Andererseits überblickt man nicht die Pufferkapazität der beträchtlichen Phosphatmengen des Speichels, da Angaben über Phosphatkonzentrationen und -Mengen während der Nahrungsaufnahme fehlen. Auch ist die Frage offen, in welchem Mengenverhältnis letztlich Speichel und Magensekret während einer Mahlzeit zueinander stehen.

Der gemeinhin als Massstab der nicht-perietalen Komponente verstandene Na-Output steigt unter Vagomimetika offenbar an; obere Grenzen sind auch hier nicht bekannt.

Und letztlich - wie hoch ist das säurebildende Potential von Cholinergika unter physiologischen Bedingungen? Die gemeinhin als Vagusmodell gewertete hypoglykämische Sekretionsstimulation dürfte als Massstab nur sehr bedingte Aufschlüsse

zulassen, da, wie schon Bachrach hervorhob, sich in ihrem Ablauf so viele komplexe autonome und hormonale Reaktionen vermischen, dass es schwer bleibt, cholinergische von anderweitigen Effekten zu trennen. Unter unseren Versuchsbedingungen brachte alleiniges Neostigmin nur einen relativ niedrigen H-Output; ein deutlicher Anstieg begann sich erst unter Dosen abzuzeichnen, die, da schon an das subjektive Wohlempfinden rührend, noch kaum als physiologisch anzusehen sind.

Über den Wirkungsmechanismus von Cholinergika liegen unterschiedliche Meinungen vor. Diskutiert werden Erniedrigung der Reizschwelle der Parietalzellen auf anderweitige Stimulatoren, Förderung der Magendurchblutung, vermehrtes Anströmen des eigentlichen Stimulus nach Vagomimetika, Deformierung der aminhaltigen Zellen der Magenwand mit entsprechend vermehrter Histaminfreisetzung, Erleichterung des Eintrittes des Stimulus in die Zelle u.s.w.

Zusammenfassung:

In 16 Versuchen wurde der Dosisbereich für die Sekretionsanregung durch Neostigmin abgesteckt, versucht, das Wirkungsprofil der Substanz im Vergleich zu Histamin zu umreißen und die maximal zu erreichende Säureproduktion erfasst. Ausmass und Bedeutung der Speichelbeimengung zum Magensaft werden erörtert und die Frage der Höhe des säurebildenden Vermögens cholinergischer Substanzen besprochen.

T a b e l l e n

und

G r a p h i s c h e D a r s t e l l u n g e n

Tab. 1

17. 10. 1966 ♂ Dis. 70 Kg

Ermittlung des erreichbaren Sekretionsmaximums.

Perioden	Volumen	Konz.	H		Konz.	Na		Konz.	K		Konz.	Cl		Ca		HPO 4	
			Output			Output			Output			Output		Output		Output	
1	31	52.47	1.63		34.00	1.05		16.00	0.50		104	3.22		1.57	0.049	3.19	0.099
2	19	70.79	1.35		29.75	0.57		15.88	0.30		117	2.22		1.22	0.023	2.77	0.053
3	25	85.88	2.15		27.25	0.68		16.00	0.40		130	3.25		0.80	0.020	1.94	0.049
4	8	91.58	0.73		26.75	0.21		15.50	0.12		136	1.09		0.32	0.003	2.65	0.021
5	24	89.35	2.14		24.25	0.58		16.25	0.39		131	3.14		0.77	0.018	2.45	0.059
6	47	89.60	4.21		28.25	1.33		16.50	0.78		134	6.30		0.77	0.036	1.96	0.092
7	24	89.10	2.14		26.25	0.63		16.63	0.40		132	3.17		0.92	0.022	2.35	0.056
8	6	69.30	0.42		25.25	0.15		16.00	0.10		114	0.68		0.85	0.005	3.45	0.021
9	47	88.11	4.14		26.75	1.26		14.63	0.69		132	6.20		0.75	0.035	2.35	0.110
10	18	86.13	1.55		24.25	0.44		15.75	0.28		130	2.34		0.97	0.017	2.65	0.048
11	28	89.35	2.50		26.25	0.74		17.38	0.49		126	3.53		1.05	0.029	2.85	0.080
12	34	64.85	2.20		28.75	0.98		18.38	0.62		110	3.74		1.52	0.052	3.45	0.117
13	3	74.25	0.22		22.25	0.07		15.25	0.05		95	0.29		0.80	0.002	2.73	0.007
14	23	58.41	1.34		40.50	0.93		13.63	0.31		114	2.62		1.20	0.028	2.35	0.054
15	59	67.32	3.97		37.13	2.19		14.63	0.86		119	7.02		1.22	0.072	2.60	0.153
16	50	79.94	4.00		24.00	1.20		18.13	0.91		119	5.95		1.32	0.066	3.58	0.179

Sammelperiode zu 10 Min.
 Volumen : ml
 Konz. : mval/l
 Output : mval/10 Min.

Die Prostigmidosis wurde alle 20 Minuten erhöht, beginnend mit 1,3 g /Kg/h. Was zu 17,1 g /Kg/h. - Die nach Dosiserhöhung oft im Erscheinen tretende Vermehrung von Volumen und H - Output bildete sich vergleichsweise rasch zurück. Die obere Begrenzung des H - Output von etwa 4,2 mval/10 Min. liess sich trotz 13-facher Steigerung der anfänglichen Prostigmidmenge nicht erhöhen. Bei der höchsten Dosis machten sich schon deutliche Reizsymptome (Ubelkeit, Schwindel, Schweißausbruch) bemerkbar, sodass eine weitere Steigerung nicht reversam ersochen.

Tab.2

21. 10. 1966 ♂ Dic. 80 kg

Wirkungsprofil von Histamin im Vergleich zu Prostigmin
Teil I

Periode	Volumen	H		Na		K		Cl		Ca		HPO ₄	
		Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output
1	33	21.53	0.71	36.00	1.25	18.38	0.61	74.75	2.47	2.20	0.073	6.80	0.224
2	19	47.52	0.90	22.13	0.42	20.38	0.39	87.37	1.66	1.56	0.030	6.27	0.119
3	18	36.63	0.66	26.63	0.48	20.05	0.36	78.28	1.41	1.80	0.032	6.84	0.123
4	7	31.68	0.22	24.13	0.17	18.00	0.13	66.67	0.47	1.30	0.009	7.39	0.052
5	7	3.96	0.03	34.00	0.24	18.88	0.13	48.48	0.34	1.12	0.008	7.45	0.052
6	10	9.90	0.10	30.00	0.30	19.25	0.19	46.46	0.46	2.08	0.021	7.45	0.075
7	12	11.88	0.14	29.75	0.36	19.80	0.24	54.55	0.65	2.12	0.025	7.58	0.091
8	13	27.23	0.35	30.25	0.39	19.63	0.26	72.73	0.95	2.03	0.026	7.10	0.092
9	21	26.24	0.55	33.38	0.70	19.38	0.41	73.74	1.55	1.95	0.041	8.17	0.172
10	28	24.26	0.68	33.00	0.92	19.13	0.54	71.72	2.01	2.07	0.058	6.53	0.183
11	27	26.24	0.71	34.50	0.93	19.25	0.52	74.75	2.02	1.95	0.053	6.45	0.174

- 13 -

Sammelperiode zu 10 Min.
 Volumen : ml
 Konz. : $\mu\text{mol/l}$
 Output : mmol/10 Min.

Beginn mit Histamin - Dauerinfusion (Dosis: 2,3 g/kg/h Histamin-DiHCl)
 Nach 20 Minuten Absetzen des Histamins, langsam abnehmende Sekretion,
 dann subcutane Verabfolgung von 12,5 g Prostigmin. Darauf schritt-
 weiser Wiederanstieg der Sekretionsleistung, wobei jedoch selbst mit
 dieser als nahezu maximal ansehender Dosis die Grössen von H-Konz.
 und Output des submaximalen Histamins nicht erreicht werden konnten.
 Das zwischenzeitlich nach Absetzen des Histamins abgefallene Kalium
 stieg nach Prostigmingabe wieder an, jedoch ebenfalls in geringerem
 Masse als nach Histamin.

Tab. 3

28. 10. 1966 ♂ Dic. 80 kg

Wirkungsprofil von Histamin im Vergleich zu Prostigmin
Teil II

Periode	Volumen	Konz.	H Output	Na Konz.	Output	K Konz.	Output	Cl Konz.	Output	Ca Konz.	Output	HPO ₄ Konz.	Output
1	16	0.498	0.01	43.13	0.69	17.75	0.28	59.18	0.95	2.80	0.045	7.54	0.121
2	16	18.92	0.30	32.00	0.51	19.05	0.30	63.26	1.01	2.22	0.036	7.53	0.120
3	13	17.18	0.22	32.00	0.42	18.88	0.25	62.24	0.81	2.11	0.027	6.97	0.091
4	8	44.32	0.35	28.50	0.23	18.38	0.15	78.57	0.63	1.32	0.011	6.84	0.055
5	8	18.43	0.15	25.50	0.20	19.13	0.15	54.08	0.43	1.61	0.013	5.98	0.048
6	12	75.70	0.91	15.25	0.18	22.25	0.27	109.18	1.31	1.41	0.017	7.91	0.095
7	29	106.07	3.08	9.00	0.26	22.50	0.65	134.69	3.90	1.03	0.030	4.56	0.132
8	33	101.94	3.36	8.75	0.29	22.05	0.73	130.61	4.31	1.10	0.036	4.68	0.154
9	15	78.68	1.18	13.25	0.20	18.25	0.27	101.02	1.52	1.35	0.020	5.23	0.078
10	13	76.19	0.99	13.38	0.17	15.93	0.21	101.02	1.31	1.53	0.020	5.25	0.068
11	10	53.78	0.54	19.13	0.19	18.38	0.18	88.77	0.89	1.88	0.019	7.08	0.071
12	7	68.23	0.48	16.00	0.11	15.75	0.11	95.92	0.67	0.91	0.006	5.40	0.038
13	8	49.30	0.39	19.25	0.15	16.88	0.14	79.59	0.64	1.20	0.009	6.38	0.051
14	6	34.36	0.21	20.25	0.12	19.13	0.11	66.33	0.40	1.41	0.008	9.86	0.059
15	3	29.88	0.09	21.25	0.06	19.00	0.06	65.31	0.20	1.58	0.005	8.30	0.025
16	2	-	-	21.38	0.04	16.38	0.03	-	-	1.25	0.003	7.65	0.015

Sammelperiode zu 10 Min.
Volumen : ml
Konz. : $\mu\text{val/l}$
Output : $\mu\text{val/10 Min.}$

Durchgehende i.v.-Prostigmininfusion (Dosis: $1,5 \mu\text{g/kg/h}$) Nach 30 Minuten langsame Neulassen der Stimulation. --- 50 Minuten nach Infusionsbeginn wurden $1,5 \mu\text{g/kg/h}$ Histamin-DiHCl subcutan verabfolgt. Daraufhin deutlicher Anstieg der Konzentration von H, Cl und K, sowie des Volumens, der weit über das durch Prostigmin Erreichte hinausgeht.

Tab. 4

25. 10. 1966 ♂ Dic. 80 kg

Wirkungsprofil von Histamin im Vergleich zu Prostigmin
Teil III

Periode	Volumen	H		Na		K		Cl		Ca		HPO 4	
		Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output	Konz.	Output
1	19	17.18	0.33	45.13	0.86	18.88	0.36	70.41	1.34	3.77	0.072	4.68	0.089
2	16	43.81	0.70	24.00	0.38	22.18	0.35	86.22	1.38	1.65	0.026	5.15	0.082
3	10	61.38	0.61	16.00	0.16	22.25	0.22	97.45	0.97	1.40	0.014	5.15	0.052
4	6	50.09	0.30	14.63	0.09	21.80	0.13	81.63	0.49	1.02	0.006	6.60	0.040
5	9	47.62	0.43	15.50	0.14	23.50	0.21	81.63	0.73	1.77	0.016	6.56	0.059
6	10	44.06	0.44	17.88	0.18	23.38	0.23	80.61	0.81	1.92	0.019	5.74	0.057
7	16	36.14	0.58	25.38	0.41	23.30	0.37	79.59	1.27	2.07	0.033	5.10	0.082
8	19	56.93	1.08	18.75	0.36	22.93	0.44	94.39	1.79	1.55	0.029	4.52	0.086
9	19	45.79	0.87	22.25	0.42	22.13	0.42	84.69	1.61	1.80	0.034	5.15	0.098
10	22	58.41	1.29	18.00	0.40	23.00	0.51	93.88	2.07	1.50	0.033	5.02	0.110
11	18	43.81	0.79	22.38	0.40	21.68	0.39	82.65	1.49	1.97	0.035	4.97	0.089
12	23	63.61	1.46	19.50	0.45	22.25	0.51	100.51	2.31	1.40	0.032	4.31	0.099
13	15	40.59	0.61	25.63	0.38	22.38	0.34	82.65	1.24	1.80	0.027	5.44	0.082
14	7	59.65	0.42	21.75	0.15	21.55	0.15	95.92	0.67	0.97	0.007	4.93	0.035
15	15	52.97	0.79	17.38	0.26	21.93	0.33	86.22	1.29	1.60	0.024	5.88	0.088

Sammelperiode zu 10 Min.
 : ml
 Volumen : mval/l
 Konz. : mval/10 Min.
 Output :

Histamin - Dauerinfusion (2,7 g/kg/h Histamin-DiHCl).
 Nach 40 Minuten subcutane Verabfolgung von 12,5 g/kg Prostigmin.
 Danach Zunahme von Volumen, K-Konz. und K-Output, sowie des H-Outputs.

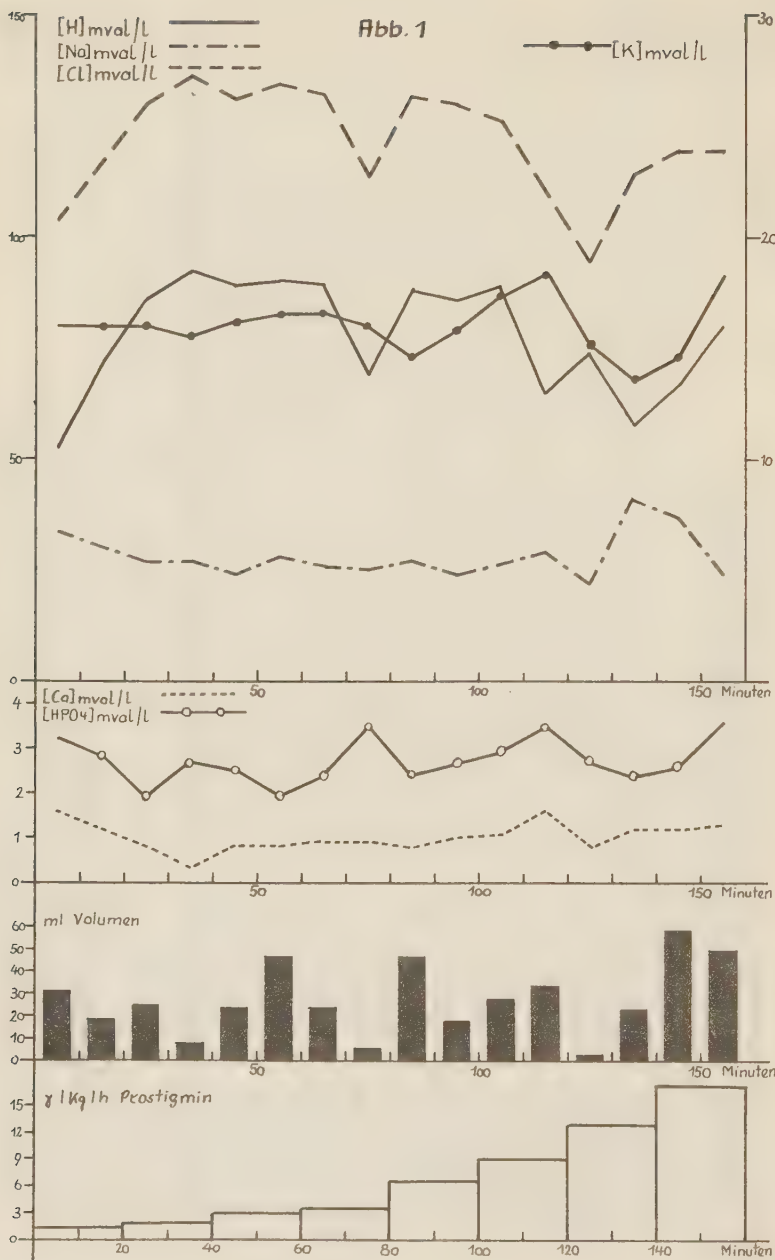


Abb. 2

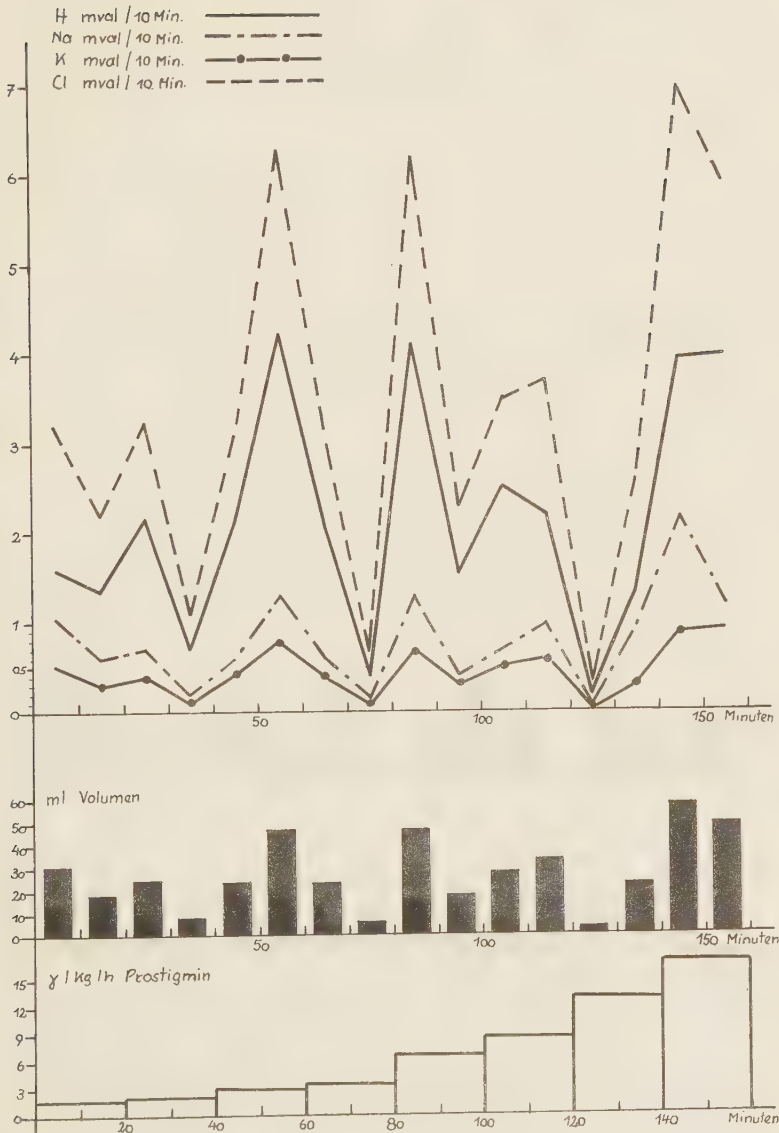
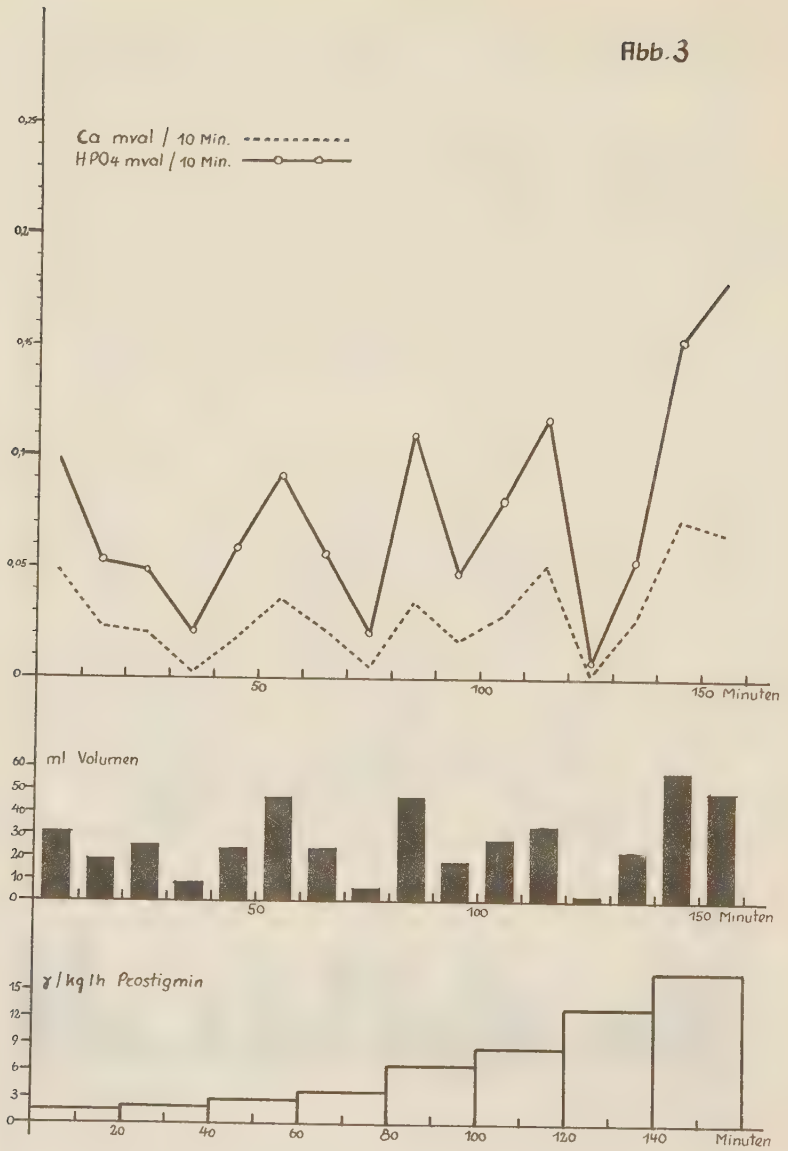


Abb. 3



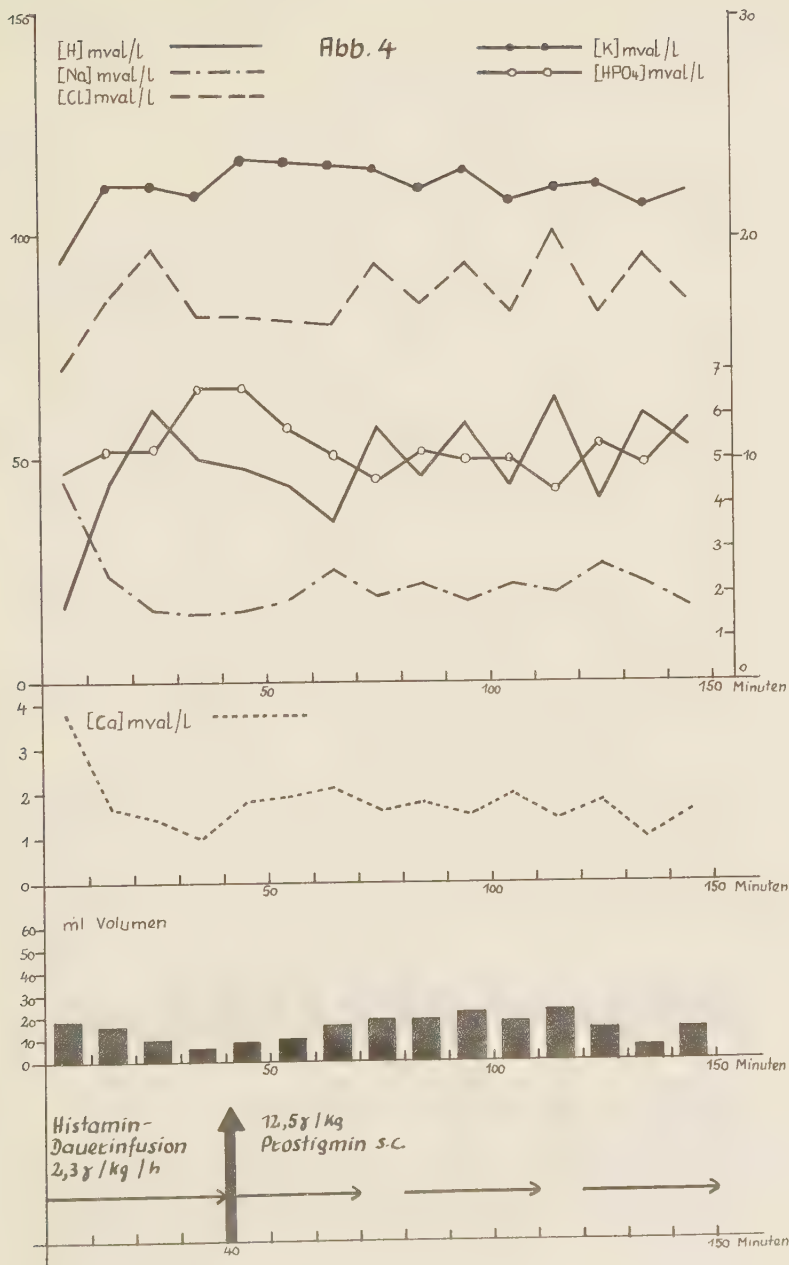


Abb. 5

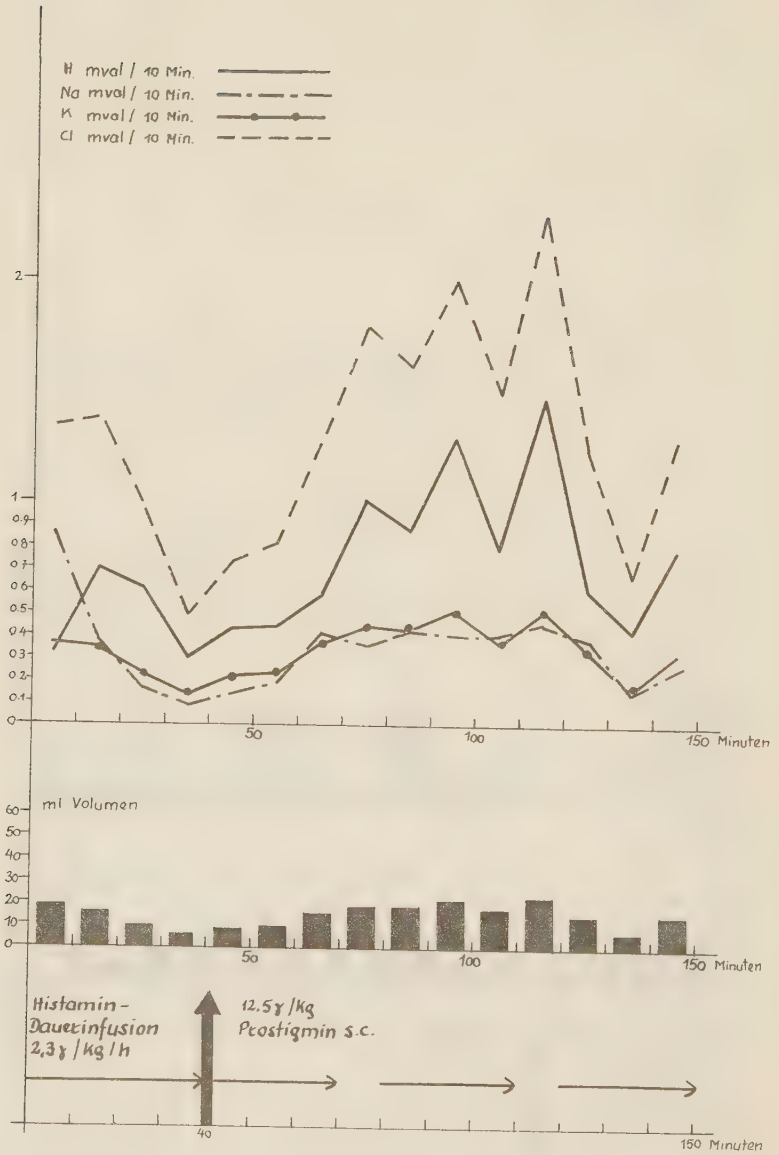


Abb. 6



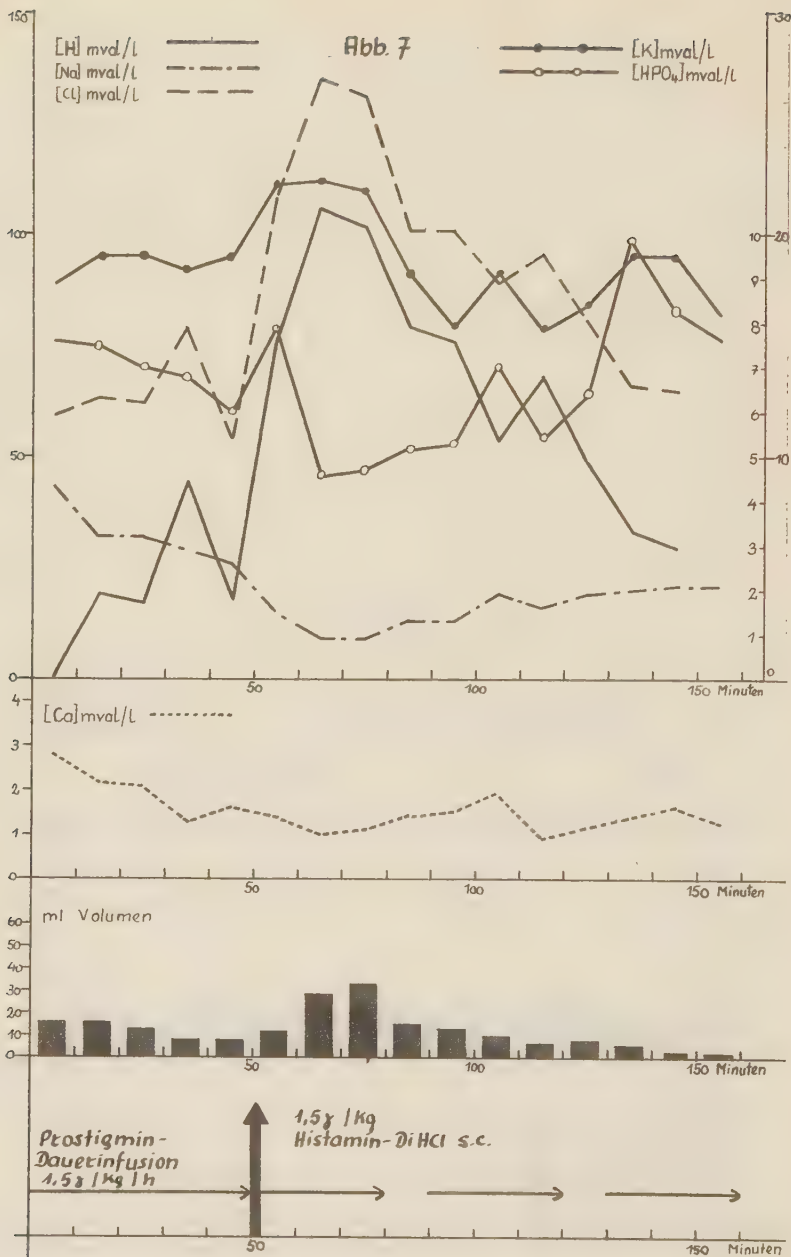


Abb 8

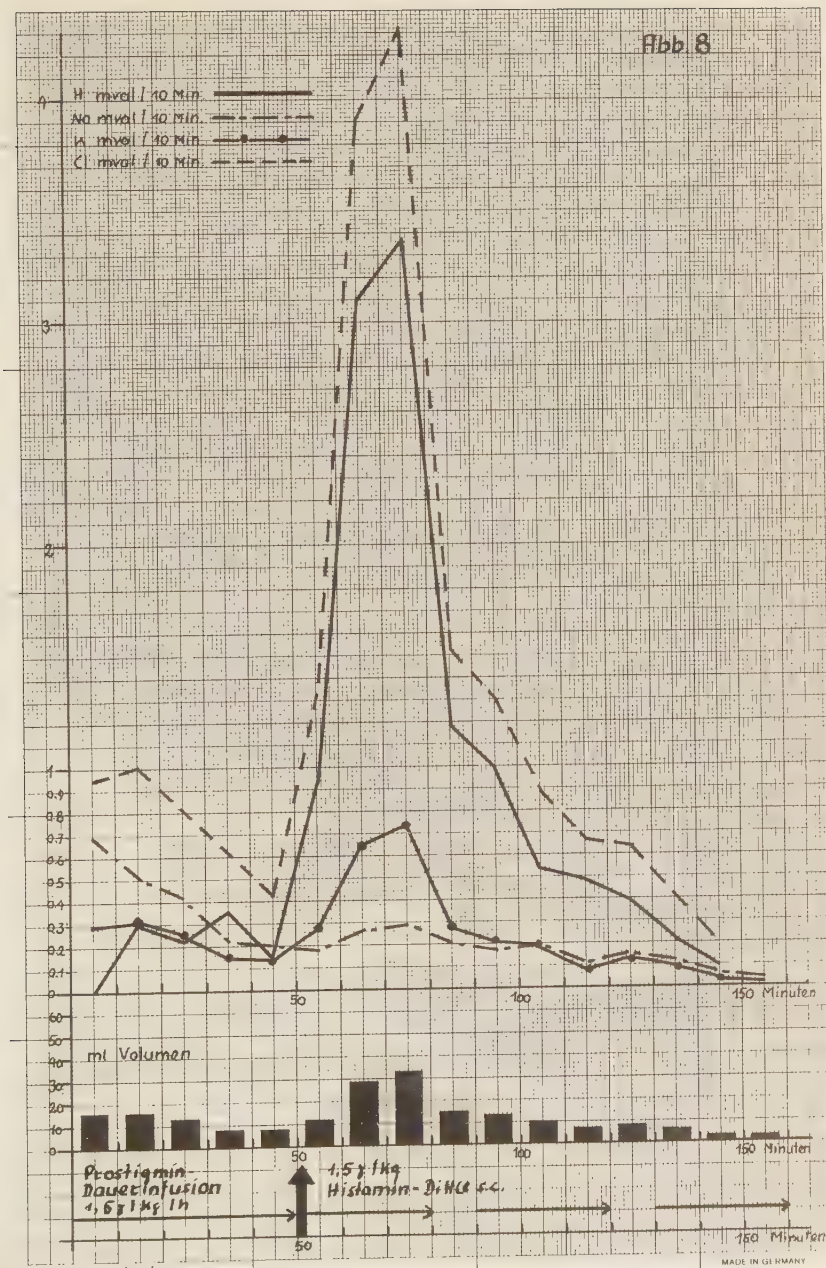


Abb. 9

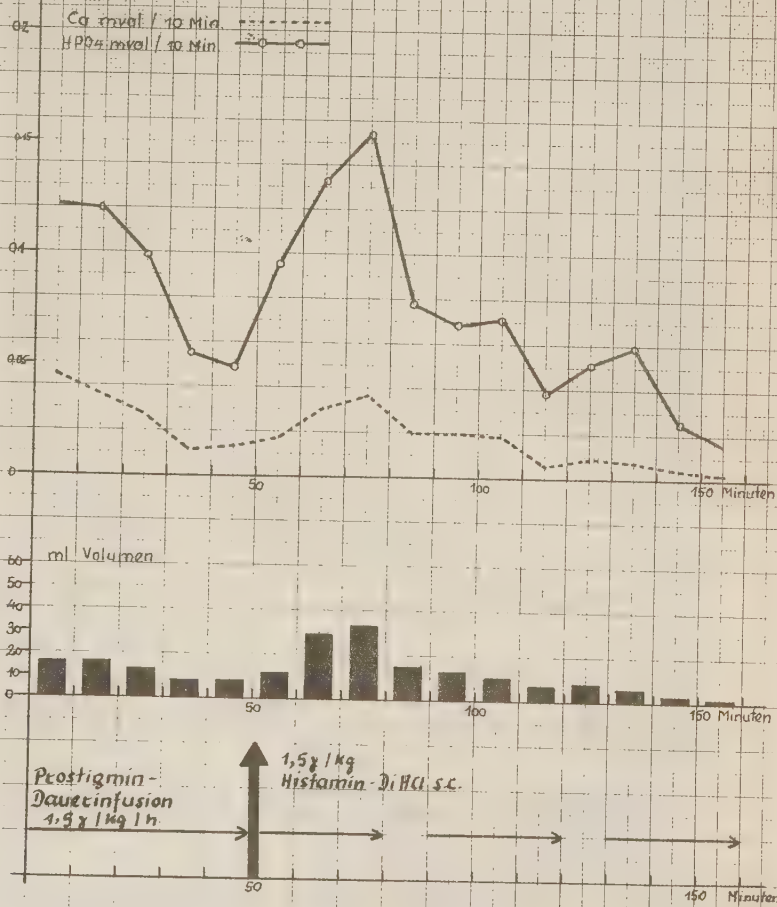


Abb. 10

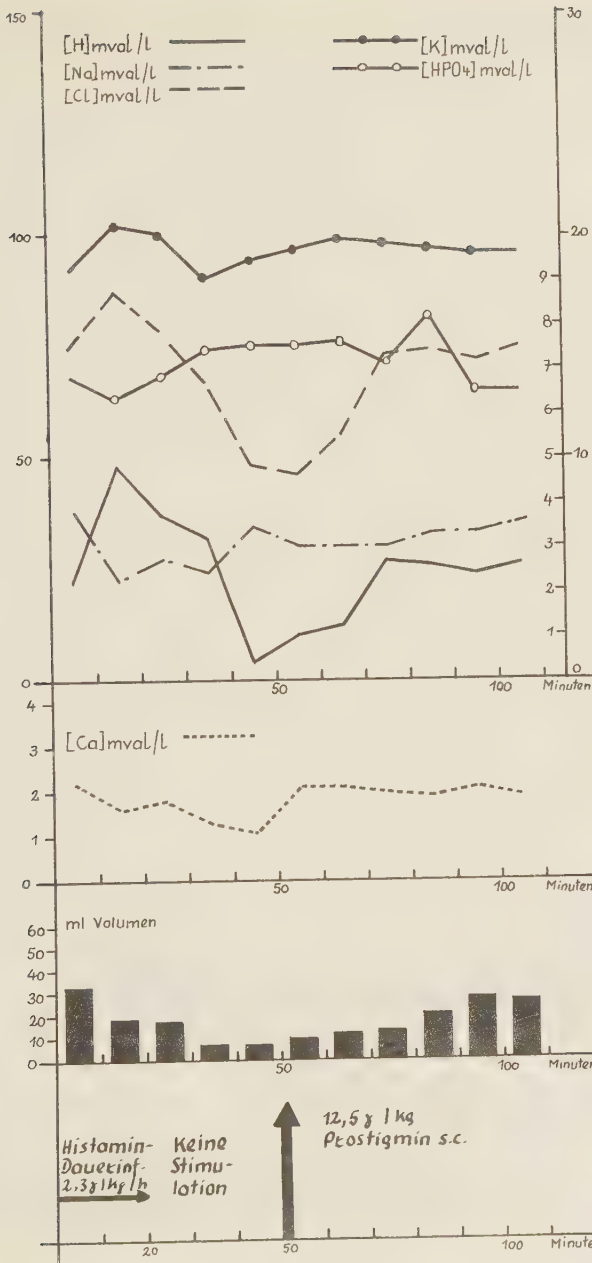


Abb. 11

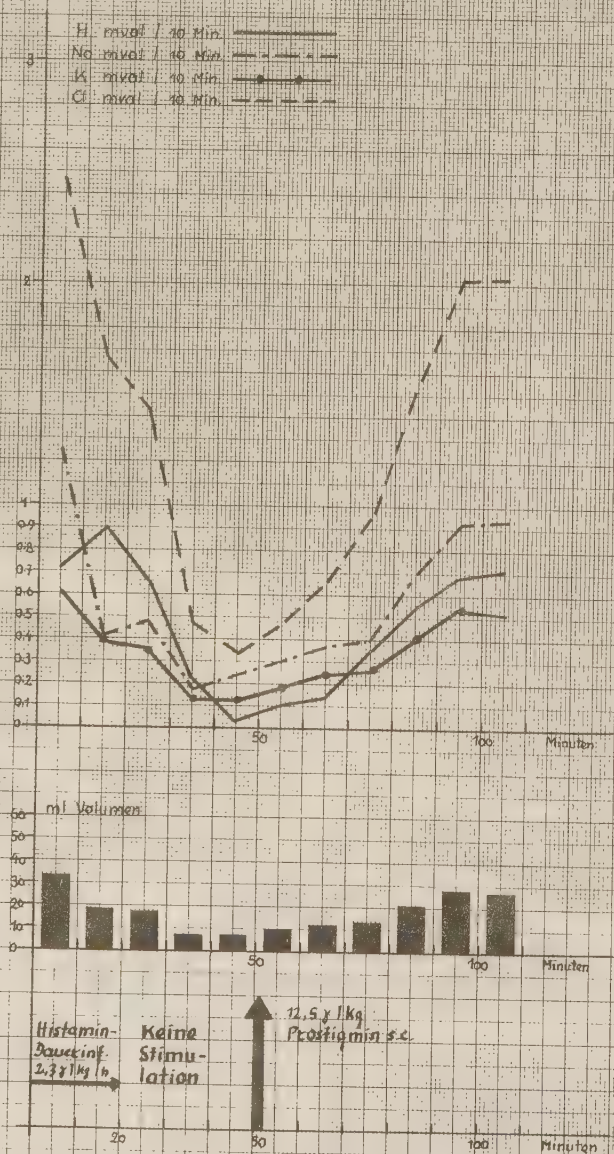


Abb. 12



L i t e r a t u r

1. Kubin, R.H. und A.P.Klotz. 1965.
Feedback control of gastric secretion.
Clinical Research.
13:256.
2. Taussky, H. H. und E. Shorr. 1953.
A microcolorimetric method for the determination
of inorganic phosphorus.
J.Biol.Chem. 202:675-685.
3. Snedecor, G.W. 1956.
Statistical methods.
Iowa State University Press. 5.Ausgabe.
4. Werther, J. und F.Hollander. 1962.
Potassium in mecnolyl-stimulated gastric secretion in the dog.
Am.J.Physiol. 202:721-724.
5. Borgström, B., A.Dahlquist, G.Lundh und J.Sjövall. 1957.
Studies of intestinal digestion and absorption
in the human.
J.Clin.Invest., 36:1521-1536.
6. Bachrach, W.H. 1958.
Anticholinergic drugs.
Survey of the literature and some experimental observations.
Am.J.Dig.Dis. 3:743-799.

Lebenslauf

Ich wurde am 16.6.1936 als einziges Kind des Industriekaufmannes Karl-Otto Filitz und seiner Ehefrau Charlotte Filitz in Hindenburg/Oberschlesien geboren.

Durch die Flucht 1945 bedingt, besuchte ich mehrere Volksschulen, trat 1947 in das Realgymnasium für Mädchen in Wetzlar/Lahn ein, wo ich 1957 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich an der Friedrich-Alexander Universität das Medizinstudium.

Ich legte folgende Prüfungen ab: Vorphysikum im WS 62/63, Physikum im SS 65.

Das Staatsexamen bestand ich am 8.10.1969.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
